

基于肠道菌群探讨从小肠论治卵巢早衰

刘以康¹, 李红梅²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院妇二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月15日; 录用日期: 2025年6月10日; 发布日期: 2025年6月26日

摘要

卵巢早衰(Premature Ovarian Failure, POF)是指女性在40岁之前因多种因素引发卵巢功能过早衰退的病理现象, 其具体致病机理尚未完全阐明。现有研究表明, 肠道菌群可能通过复杂的信号通路和作用靶点参与调控POF的进程, 且有临床实践提示, 通过调节小肠功能可改善肠道菌群生态平衡。然而, 针对通过小肠调理途径优化肠道菌群以延缓卵巢衰老的作用机制, 目前相关研究仍较为匮乏。基于此, 本文以肠道菌群失衡为切入点, 尝试从中医理论中小肠功能调节的视角出发, 探索其对POF的干预作用, 以期揭示中医调理小肠防治POF的潜在作用机制。

关键词

卵巢早衰, 肠道菌群, 理论研究

Exploring the Treatment of Premature Ovarian Failure from the Small Intestine Based on Intestinal Flora

Yikang Liu¹, Hongmei Li²

¹School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 15th, 2025; accepted: Jun. 10th, 2025; published: Jun. 26th, 2025

Abstract

Premature Ovarian Failure (POF) is a pathological phenomenon in which ovarian function declines prematurely before the age of 40 years due to a variety of factors, and its specific pathogenesis has

not been fully elucidated. Existing studies have shown that the intestinal flora may be involved in the regulation of POF through complex signaling pathways and targets, and clinical practice suggests that the ecological balance of intestinal flora can be improved by regulating the function of the small intestine. However, there is still a lack of research on the mechanism of optimizing the gut flora to delay ovarian aging through small intestinal regulation. Based on this, this article takes the imbalance of intestinal flora as an entry point, and tries to explore the interventional effect on POF from the perspective of regulating the function of the small intestine in Chinese medicine theory, with a view to revealing the potential mechanism of Chinese medicine in regulating the small intestine for the prevention and treatment of POF.

Keywords

Premature Ovarian Failure, Intestinal Flora, Theoretical Research

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢早衰(英文简称 Premature Ovarian Failure, 简称 POF)是一种卵巢功能衰退性疾病,其特征为女性在 40 岁之前因多种因素引发促性腺激素水平升高、雌激素水平降低,并出现月经周期延长,病情严重者甚至可能出现提前绝经的现象。卵巢早衰对女性生殖功能及整体身心健康构成显著威胁,尤其在当下社会压力激增的背景下,探寻延缓卵巢功能衰退的有效干预措施,对于维护女性健康福祉具有关键意义。当前,卵巢早衰的确切发病机制尚未完全阐明,现有研究提示其可能涉及遗传易感性、免疫系统异常、酶代谢缺陷、卵巢组织损伤以及环境暴露等多重因素。最新研究进一步揭示,肠道菌群通过调控其代谢产物谱系、肠道黏膜屏障完整性、免疫调节因子分泌、下丘脑-垂体-卵巢轴功能协调性以及类固醇激素代谢平衡等关键环节,对卵巢储备功能产生显著影响。中医理论认为,小肠具有“泌别清浊”的生理功能,即负责将消化后的水谷精微与糟粕进行分泌浊。现代研究发现,肠道菌群的代谢活动与小肠的泌别清浊功能存在紧密关联。通过调节或强化小肠泌别清浊的生理机制,可间接影响肠道菌群的平衡状态,进而可能对卵巢早衰的防治产生积极作用。基于上述理论关联,本文以肠道菌群作为核心纽带,深入探索从中医“小肠泌别清浊”理论视角构建卵巢早衰的防治体系,旨在为该病症的临床干预提供创新性的诊疗思路与策略。

2. 肠道菌群与 POF 的关系

2.1. 肠道菌群概述

人体肠道内栖息着超过 1000 种细菌,其总数多达 1000 亿以上,这些肠道菌群广泛参与人体各类生理与病理过程,对维持机体健康具有不可替代的作用[1]。在生理状态下,肠道微生物群落受宿主自身调节及外部环境因素共同影响,维持着动态的生态平衡。此时,肠黏膜屏障作为关键防御机制,可有效阻隔细菌及其代谢产物(如内毒素)等有害物质侵入血液循环系统及其他组织器官。当这种动态平衡被打破时,肠道菌群稳态失调将直接引发肠黏膜屏障功能受损[2]。肠道菌群失衡可促使内毒素与脂多糖逸出至人体循环体系,进而触发炎症级联反应并诱导过量炎性因子释放,最终扰乱免疫系统与代谢网络的稳态平衡[3]。肠道菌群借助 β -葡萄糖醛酸酶对类固醇激素水平进行调控,进而对女性生殖健康产生作用[4]。

现有研究揭示, 早发性卵巢功能不全(POI)的发病机制不仅与炎症反应及自身免疫性疾病相关, 更与脂质代谢紊乱、葡萄糖代谢失衡以及 2 型糖尿病等代谢异常存在关联[5]。这一发现提示, POI 可能并非局限于卵巢局部的病理改变, 而是与肠道菌群功能失调密切关联的全身性代谢障碍性疾病。

2.2. POF 肠道菌群特点

卵巢早衰(POF)患者的肠道菌群在物种多样性、菌群丰度以及菌群构成比例方面, 相较于卵巢储备功能正常人群存在显著差异。姜河等学者通过按月龄对自然衰老大鼠开展研究后发现: 随着大鼠月龄增长, 其肠道菌群的多样性与丰度均呈现下降趋势。对比不同月龄组大鼠的肠道菌群特征, 小月龄组大鼠肠道内益生菌的丰度相对较高, 而致病菌的丰度较低; 与此相反, 肠杆菌科的相对丰度则与大鼠月龄呈正相关关系[6]。在卵巢早衰(POF)患者的肠道菌群检测中, 观察到粗粒菌属、厚壁菌门以及粪钙杆菌的丰度显著低于健康人群; 与此同时, 拟杆菌门、丁酸菌属、多雷亚属、拉克诺菌属和苏特雷拉属的相对丰度则呈现上升趋势[7]。在菌群分类的门水平层面, 早发性卵巢功能不全(POI)患者的肠道菌群中, 厚壁菌门相对丰度显著低于健康人群, 而拟杆菌门丰度则相对较高; 进一步在属水平分析显示, POI 患者肠道内丁酸单胞菌、多雷亚属及苏特雷拉属的丰度均高于健康女性。这些肠道微生物的组成变化与抗米勒管激素(AMH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)的血清水平, 以及卵泡刺激素与黄体生成素的比值(FSH/LH)之间, 均呈现出显著的相关性[8]。Zhao 等学者的研究结果表明, 绝经前女性肠道菌群的 α 多样性指数显著高于绝经后女性群体, 同时发现早发性卵巢功能不全(POI)患者的 β 多样性呈现降低趋势[9]。

2.3. 肠道菌群对 POF 的影响

肠道菌群失调可通过多种途径影响卵巢功能。

1) 肠道菌群具备合成肠黏膜分泌型免疫球蛋白的能力, 且可通过调控调节性 T 细胞、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 以及 γ 干扰素(IFN- γ)等免疫相关细胞因子, 进而对卵巢功能发挥调节作用。研究显示, 短链脂肪酸(SCFA)具有提升肠道菌群丰度的作用, 可促进调节性 T 细胞的表达与分化进程, 同时抑制 Th17 细胞的分化趋势[10]。鉴于 Th17 细胞与调节性 T 细胞之间的动态平衡对于卵巢功能的稳定维持具有关键意义, 因此 SCFA 的这一调节作用可能对卵巢健康产生重要影响。Atarashi 等学者的研究揭示[10], 梭状芽胞杆菌 XIVa 族与 IV 族能够促使 Th17 细胞数量增加, 并诱导其分泌叉头框蛋白 P3 (Foxp3), 进而介导调节性 T 细胞参与机体抗炎反应过程。Th3 型 CD4+调节性 T 细胞所分泌的转化生长因子- β (TGF- β), 不仅可对颗粒细胞和卵母细胞的增殖过程产生调控作用, 还与类固醇激素的合成代谢密切相关。现有研究表明, 肝螺旋菌的过度增殖会引发 γ 干扰素(IFN- γ)水平升高, 同时激活白介素-1 β (IL-1 β)等炎性细胞因子及转化生长因子- α (TGF- α), 进而诱导自然杀伤细胞(NK 细胞)活化。这一免疫级联反应可破坏卵泡结构与颗粒细胞功能, 损伤卵巢组织的抗原靶细胞, 导致卵泡凋亡与闭锁, 最终引发早发性卵巢功能不全(POF)[11]。肠道菌群失衡可干扰 γ 干扰素(IFN- γ)的平衡状态, 导致颗粒细胞表面主要组织相容性复合体 II 类抗原(MHC-II)表达上调, 进而触发卵泡闭锁进程并诱发早发性卵巢功能不全(POF)的发生[12]。

2) 肠道菌群通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴影响卵巢储备功能。研究显示, 拟杆菌与厚壁菌数量的减少可促使血清胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)水平升高, 而 GLP-1 通过调控 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元及吻肽神经元的递质分泌活动, 进而影响促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌过程[13]。肠道菌群的代谢产物——短链脂肪酸(SCFAs)与胆汁酸, 能够直接对下丘脑中的促性腺激素释放激素(GnRH)神经元产生调节作用[14]。GnRH 通过下丘脑-垂体-卵巢轴这一生理通路, 作用于卵巢组织, 进而调控孕酮、雌二醇及睾酮等性激素的合成与分泌[14], 这些激素不仅刺激生殖系统各靶器官的生长发育, 还对卵巢储备功能产生重要影响。

3) 肠道菌群还通过 β -葡萄糖醛酸酶调节类固醇激素的数量, 从而影响女性生殖健康。

肠道微生物与雌激素之间的相互作用对于维持机体内雌激素水平的动态平衡至关重要。当肠道菌群结构发生紊乱时, 会引发循环系统中雌激素水平降低, 进而干扰雌激素受体的正常活化过程, 这一变化可直接对卵泡的生长发育产生不良影响。此外, 雌激素通过下丘脑-垂体-卵巢轴实施负反馈调节机制, 影响促性腺激素的释放模式, 最终对卵巢储备功能产生显著影响[15]。肠道菌群与雄激素之间存在相互作用关系, 其中雄激素对卵泡的早期发育阶段具有调控作用。具体而言, 研究显示睾酮水平能够正向调节卵巢储备功能。当前, 针对肠道菌群是否通过调控雄激素水平进而影响卵巢储备功能的具体作用机制, 相关研究仍处于相对匮乏阶段[16]。

3. 肠道菌群与小肠泌别清浊的联系

“小肠者, 受盛之官, 化物出焉”这一论述凸显了小肠在脾脏功能协同下, 作为食物转化与水谷精微吸收的核心场所。而实现这一生理功能的关键物质基础之一, 正是肠道菌群。因此, “化物”这一过程实质上同时映射了肠道菌群在消化代谢中的核心作用。“泌别清浊”这一概念最早由张元素在《脏腑标本药式》中明确提出, “小肠承胃之下脘, 而下输膀胱, 小肠热则不能泌别清浊”此论述不仅印证了《黄帝内经》中“小肠者, 受盛之官, 化物出焉”的论断——即小肠在脾的协同作用下, 作为食物转化与水谷精微吸收的核心场所, 更揭示了肠道菌群作为实现这一生理功能的关键物质基础。因此, “化物”过程不仅体现了小肠的消化吸收功能, 更同步映射了肠道菌群在代谢转化中的核心作用。对小肠功能的早期认知主要聚焦于“泌别清浊”这一概念, 该表述精准概括了小肠“主液”及“化物”等核心生理特性。在传统中医理论里, “小肠主液”这一观点指的是小肠负责摄取水谷精微中质地较为稠厚的部分。从现代医学视角来看, 小肠作为淋巴系统与外界环境进行物质交换的核心枢纽, 其小肠绒毛内富含众多中央乳糜管。这些中央乳糜管具备吸收肠道内物质并进而形成淋巴液的功能。基于此, 小肠“主液”的功能可理解为对淋巴液的产生以及在体内的运输过程发挥调控作用。从这个角度理解, “液”的概念更侧重于“淋巴液”, 这充分彰显了“肠道淋巴管”在生理活动中的关键意义。此外, 淋巴系统与肠道菌群之间存在着紧密且不可分割的联系, 所以小肠“主液”的功能还能够以间接的方式对肠道菌群的平衡与稳定起到调节作用。早在《黄帝内经》成书时期, 古代医家基于解剖学观察对小肠的形态定位已与现代医学认知高度一致。尽管受限于当时技术条件, 古人无法洞悉肠道菌群等微观层面的生理机制, 但通过长期临床实践, 他们已通过现象归纳总结出小肠整体功能特征, 并将其纳入藏象学说体系进行诊疗应用与文献记载。因此, 尽管古人所提出的“泌别清汁”“泌别清浊”等概念与现代医学对小肠功能的认知存在一定差异, 但古人基于小肠的外形特征及解剖位置所构建的功能想象, 仍具有值得借鉴的合理成分。在现代医学语境下, 小肠的“泌别清浊”功能已扩展至内分泌调控领域, 具体表现为通过“菌-肠-脑”轴(microbiome-gut-brain axis)实现体液调节。该机制中, 小肠借助肠道菌群与黏膜屏障的协同作用, 经由淋巴管和血管系统对肠道细菌、蛋白质、乳糜微粒、抗原-抗体复合物、氨基酸、葡萄糖等物质进行精细分类, 以“清”“浊”特性区分其代谢路径, 最终参与人体内分泌系统的整体循环调节。

4. 中医对 POF 的认识及相关研究

历代中医医家普遍认为, 该病症的核心病机在于肾虚, 其病理变化可累及心、肝、脾、肺四脏, 尤以肝脾两脏的功能失调为突出表现。朱玲等学者指出, 早发性卵巢功能不全(POF)的病机特征主要表现为肾精过早耗损、天癸(女性生殖激素)匮乏以及冲任二脉(经络系统)虚衰[17]。在治疗策略上, 强调以补肾填精为核心原则, 同时注重调理脾胃功能, 通过后天脾胃的滋养来补充先天肾精的不足, 从而保障气血生化有源, 使天癸与冲任二脉得以充养恢复。韩延华等的研究聚焦于从肝脏功能角度进行疾病干预, 认为

现代社会压力易引发肝气郁结的病理状态。在针对早发性卵巢功能不全(POF)的临床治疗中,常采用疏肝理气、解郁散结及养血柔肝的中药组方进行辨证施治[18]。罗玉雪等学者研究提出,脾胃作为人体后天之本,在早发性卵巢功能不全(POF)的治疗中应着重从调理脾胃功能入手[19]。当前,部分研究表明,采用补肾疗法能够改善肠道菌群结构,进而实现对卵巢储备功能的调节作用。胡晶等学者的研究揭示,二仙汤能够通过调节大鼠肠道内的普雷沃氏菌属(*Prevotella*)和瘤胃菌属(*Ruminococcus*)等菌群结构,进而改善因卵巢切除所引发的更年期相关疾病症状[20]。黄娟等学者的研究发现,坤安煎剂以补肾滋阴为治疗核心,经其干预后的去卵巢大鼠肠道菌群紊乱状况得到显著改善。该机制主要通过调节普氏菌属(*Prevotella*)、多形杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron* 相关类群,此处以“多形杆菌”泛指其功能类群)及副拟杆菌属(*Parabacteroides*)等菌群的相对丰度,进而实现对血脂水平的优化调节[21]。当前,多数研究集中于通过补肾途径调控肠道菌群以改善卵巢储备功能,而针对调理小肠功能是否影响肠道菌群结构进而改善卵巢储备功能的研究尚显不足。未来可围绕小肠“泌别清浊”等核心生理功能展开深入研究,探索中药通过调节小肠功能改善早发性卵巢功能不全(POF)的作用机制。

5. 总结

综合现有研究发现,中医理论体系中的小肠与肠道菌群存在紧密关联。小肠在生理功能与病理变化过程中均与肠道菌群相互依存、协同作用,二者共同构成机体代谢与免疫调节的重要环节。当前研究表明,肠道菌群通过多途径机制参与卵巢储备功能的调控,而通过调理小肠功能可有效改善肠道菌群的平衡状态。然而,针对调理小肠以优化肠道菌群结构是否能够延缓卵巢早衰进程的相关研究仍显匮乏。基于此,小肠若能维持正常的“泌别清浊”生理功能,对于预防和治疗卵巢早衰具有不可忽视的重要价值。相应地,在卵巢早衰的病理状态下,若采用中医以补肾填精、滋阴润养,疏肝解郁、条达气机为要旨的治疗策略,通过多途径干预——如调控淋巴管新生发育、强化肠道粘膜屏障防护、纠正肠道菌群生态失衡、优化肠道内分泌机能等,以实现卵巢早衰的防治目标,无疑是当前极具潜力、方向明晰的研究与临床治疗路径。因此,基于“通过调理小肠功能以优化肠道菌群结构,进而改善卵巢储备功能”的假设,能够为临床医师提供全新的视角来阐释卵巢早衰的发病机制,并有望为该病症开辟创新性的治疗路径与干预策略。

参考文献

- [1] Janczyk, P., Pieper, R., Souffrant, W.B., Bimczok, D., Rothkötter, H. and Smidt, H. (2007) Parenteral Long-Acting Amoxicillin Reduces Intestinal Bacterial Community Diversity in Piglets Even 5 Weeks after the Administration. *The ISME Journal*, **1**, 180-183. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.29>
- [2] Zhang, Y., Li, S., Gan, R., Zhou, T., Xu, D. and Li, H. (2015) Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
- [3] Lam, Y.Y., Ha, C.W.Y., Campbell, C.R., Mitchell, A.J., Dinudom, A., Oscarsson, J., *et al.* (2012) Increased Gut Permeability and Microbiota Change Associate with Mesenteric Fat Inflammation and Metabolic Dysfunction in Diet-Induced Obese Mice. *PLOS ONE*, **7**, e34233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034233>
- [4] Hu, S., Ding, Q., Zhang, W., Kang, M., Ma, J. and Zhao, L. (2023) Gut Microbial β -Glucuronidase: A Vital Regulator in Female Estrogen Metabolism. *Gut Microbes*, **15**, Article 2236749. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2236749>
- [5] Anagnostis, P., Christou, K., Artzouchaltzi, A., Gkekas, N.K., Kosmidou, N., Siolos, P., *et al.* (2019) Early Menopause and Premature Ovarian Insufficiency Are Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **180**, 41-50. <https://doi.org/10.1530/eje-18-0602>
- [6] 姜河, 刘珊, 常超, 等. 自然衰老大鼠的肠道菌群演变[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(3): 46-52.
- [7] Cao, L.B., Leung, C.K., Law, P.W., Lv, Y., Ng, C., Liu, H.B., *et al.* (2020) Systemic Changes in a Mouse Model of VCD-Induced Premature Ovarian Failure. *Life Sciences*, **262**, Article 118543. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118543>
- [8] Wu, J., Zhuo, Y., Liu, Y., Chen, Y., Ning, Y. and Yao, J. (2021) Association between Premature Ovarian Insufficiency

- and Gut Microbiota. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **21**, Article No. 418. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03855-w>
- [9] Zhao, H., Chen, J., Li, X., Sun, Q., Qin, P. and Wang, Q. (2019) Compositional and Functional Features of the Female Premenopausal and Postmenopausal Gut Microbiota. *FEBS Letters*, **593**, 2655-2664. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13527>
- [10] Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., *et al.* (2011) Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous clostridium Species. *Science*, **331**, 337-341. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>
- [11] Riquelme, J., Takada, S., van Dijk, T., Peña, F., Boogaard, M.W., van Duyvenvoorde, H.A., *et al.* (2021) Primary Ovarian Failure in Addition to Classical Clinical Features of Coats Plus Syndrome in a Female Carrying 2 Truncating Variants of CTC1. *Hormone Research in Paediatrics*, **94**, 448-455. <https://doi.org/10.1159/000520410>
- [12] 朱玲, 罗颂平, 欧汝强. 卵巢早衰的免疫学研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(2): 120-124.
- [13] Outeiriño-Iglesias, V., Romani-Pérez, M., González-Matías, L.C., Vigo, E. and Mallo, F. (2015) GLP-1 Increases Pre-ovulatory LH Source and the Number of Mature Follicles, as Well as Synchronizing the Onset of Puberty in Female Rats. *Endocrinology*, **156**, 4226-4237. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1978>
- [14] Liao, B.Y., Qiao, J. and Pang, Y.L. (2021) Central Regulation of PCOS: Abnormal Neuronal-Reproductive-Metabolic Circuits in PCOS Pathophysiology. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 667422.
- [15] Tetel, M.J., de Vries, G.J., Melcangi, R.C., Panzica, G. and O'Mahony, S.M. (2018) Steroids, Stress and the Gut Microbiome-Brain Axis. *Journal of Neuroendocrinology*, **30**, e12548. <https://doi.org/10.1111/jne.12548>
- [16] 黎玲, 金志春, 叶朝阳, 等. 基于肠道菌群探讨从肝脾肾论治疗卵巢早衰[J]. 中国性科学, 2024, 33(12): 131-134.
- [17] 朱玲, 罗颂平. 罗颂平从阴阳论治卵巢早衰[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 841-843.
- [18] 韩延华, 耿甜甜, 韩亚光. 韩氏妇科基于“肝肾学说”理论治疗卵巢早衰经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7177-7179.
- [19] 罗玉雪, 李贝, 李晓荣, 等. 从脾论治卵巢早衰探析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(6): 50-52.
- [20] 胡晶, 姜燕华, 王昱涵, 等. 去卵巢大鼠肠道菌群结构和功能的变化及二仙汤的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 61-68.
- [21] 黄娟, 傅金英, 吕孝丽. 基于肠道菌群探讨坤安煎剂对去卵巢大鼠脂代谢的影响[J]. 中医学报, 2024, 39(11): 2261-2269.